

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le samedi 20 juillet 1901, à 1 heure

PAR

Lauro-Angel CURLETTI

Né à Callao (Pérou)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

NÉPHRITES TOXIQUES AIGÜES

Président : M. DIEULAFOY, Professeur.

Juges : MM. {
POUCHET, Professeur.
ACHARD, Agrégé.
CHASSEVANT, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1901

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

662

Année 1901

N°

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le samedi 20 juillet 1901, à 1 heure

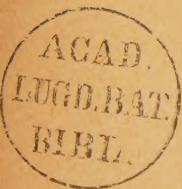
PAR
Lauro-Angel CURLETTI
Né à Callao (Pérou)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES
NÉPHRITES TOXIQUES AIGÜES

Président : M. DIEULAFOY, Professeur.

Juges : MM. {
POUCHET, Professeur.
ACHARD, Agrégé.
CHASSEVANT, Agrégé.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties
de l'enseignement médical



PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, PLACE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1901

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen.....	M. BROUARDEL
Professeurs.....	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	BRISSAUD.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils.....	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	BERGER.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	LANDOUZY.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.....	DEJERINE
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale.....	JACCOUD.
	HAYEM
Maladies des enfants.....	DIEULAFOY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.....	DEBOVE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GRANCHER.
Clinique des maladies du système nerveux.....	JOFFROY.
	FOURNIER.
Clinique chirurgicale.....	RAYMOND.
	TERRIER.
	DUPLAY.
	LE DENTU
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchements.....	PINARD
	BUDIN.
Clinique gynécologique.....	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile.....	KIRMISSON

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM
ACHARD.	DUPRE.	LEJARS.	THIERY.
ALBARRAN	FAURE.	LEPAGE.	THIROLOIX
ANDRE.	GAUCHER.	MARFAN.	THOINOT.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BROCA Auguste.	TOURETTE.	MENETRIER.	VARNIER.
BROCA André.	HARTMANN.	MERY.	WALLICH
CHARRIN.	HEIM.	REMY.	WALTHER
CHASSEVANT.	LANGLOIS.	ROGER.	WIDAL.
DELBET.	LAUNOIS.	SEBILEAU.	WURTZ
DESGREZ.	LEGUEU.	TEISSIER.	

Chef des Travaux anatomiques : M RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PROFESSEURS

De la Faculté de Médecine de Lima

A M. LE PROFESSEUR BROUARDEL

Doyen de la Faculté de Médecine
Membre de l'Institut

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DIEULAFOY

Médecin de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550226_0039

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder le sujet de ma thèse, je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance aux maîtres qui ont bien voulu, dans le cours de mes études en France, me faire un bienveillant accueil.

Je dois d'abord exprimer ma reconnaissance à M. le professeur Dieulafoy, dont j'ai suivi la clinique à l'Hôtel-Dieu ; ses conseils ont été pour moi très précieux. Il a bien voulu accepter la présidence de ma thèse ; qu'il veuille bien accepter l'expression de mes hommages respectueux.

Depuis le commencement de mes études professionnelles à la Faculté des Sciences de Lima, j'avais suivi avec le plus vif intérêt, les études de M. le professeur Armand Gautier.

Une des principales causes qui m'attiraient en France, était de pouvoir suivre de près les travaux de ce savant maître ; je n'oublierai jamais ses belles leçons qui ont fortifié ma prédilection pour la chimie.

Je me suis surtout intéressé à ses travaux sur les différences que présentent certains corps organiques ayant la même dénomination, selon l'être vivant d'où ils proviennent : l'albumine de l'homme ne serait pas égale à celle du bœuf, ou à celle du cheval ; chaque espèce animale aurait les corps organiques qui rentrent dans la composition de ses tissus, d'une constitution spéciale. On peut bien se rendre compte des modifications que ces études apporteront à plusieurs chapitres de la physiologie, de la thérapeutique, et en général de la médecine.

Qu'il me soit permis de m'étendre un peu plus sur la question de l'arsenic normal de l'organisme humain.

Il y avait longtemps que M. le professeur Gautier analysant les roches, avait trouvé l'arsenic presque toujours associé à l'iode, surtout dans les différentes sortes de granits.

Continuant ses recherches, il avait trouvé la même association dans les algues marines et terrestres, sous la forme d'un composé organique. « Ces remarques, dit-il, et l'observation que j'avais faite depuis quelque temps de l'action vraiment surprenante des préparations arsenicales sur l'activité des tissus, m'amènèrent à supposer que peut-être l'arsenic pourrait être un instrument nécessaire à l'accomplissement de quelques-unes de nos fonctions, et que s'il faisait partie de nos tissus, c'était à côté de l'iode qu'il fallait le rechercher. »

Baumann, le premier, avait démontré l'existence de l'iode dans la glande thyroïde, M. Bourcet ajouta que

l'iode existait aussi dans le sang et presque dans tous les organes, et qu'il s'élimine par la peau et ses annexes et et aussi par le sang menstruel chez la femme.

Oswald, de Zurick, avait démontré, dans un intéressant rapport présenté au Congrès médical de Paris en 1900, que la glande thyroïde renferme deux substances protéiques ; l'une contenant l'iode, qu'il nomme thyroglobuline, et l'autre ne contenant pas cet élément, mais par contre contenant du phosphore et ayant les propriétés des nucléo-protéides. Il démontra, aussi, que la thyroglobuline possède chez les individus d'une même espèce et dans le même état physiologique, une composition constante, et que la quantité de thyroglobuline extraite des goîtres est en rapport direct avec l'hypertrophie ; mais que la thyroglobuline qu'on obtient des thyroïdes atteintes de cette maladie est moins riche en iode que celle de la thyroïde normale.

C'est ainsi que M. Gautier fut logiquement amené à trouver l'arsenic dans la thyroïde et à le rechercher aussi dans les tissus dans lesquels le docteur Bourcet, chef du laboratoire de M. Gautier, avait trouvé l'iode, à la suite des expériences entreprises sur les conseils de son maître.

M. Gautier n'a trouvé l'arsenic que dans la thyroïde, le thymus, la mamelle, la peau et ses annexes, le testicule, et plusieurs fois il en a trouvé aussi des traces dans le lait, le cerveau et les menstrues normaux, non décolorés, à la dose de 0 milligr. 17 à 0 milligr. 33 par litre

de sang. Mais jamais il n'a réussi à l'obtenir dans le sang, hors de la rate, où, au dire de Bourcet, existe l'iode à la dose de 0 milligr. 005 à 0 milligr. 050.

Or, si on compare les organes où on trouve l'arsenic et l'iode et les voies d'élimination de ces métalloïdes, on est frappé de voir que ces deux éléments marchent ensemble et qu'il existe un rapport constant entre l'existence de l'arsenic dans la thyroïde et son élimination par la peau, ses annexes et le sang menstruel chez la femme. M. Gautier fait remarquer, d'après ses observations, la relation qui existe entre la dégénérescence de la thyroïde chez le crétin et l'arrêt de croissance, l'infantilisme des organes sexuels, les modifications myxédémateuses de la peau, l'imbécillité, etc. Il a fait remarquer, aussi, que la fonction menstruelle ne commence chez la jeune fille que quand la croissance de la chevelure est terminée chez elle; chez l'homme cette époque correspondrait à l'activité de desquamation de la peau et à la croissance de la barbe, alors que chez lui la glande thyroïde a acquis son complet développement.

Hofmeister observe également qu'on peut produire une atrophie des organes générateurs par la seule action de la thyroïdectomie.

D'après ces faits M. Gautier pense que les nucléo-protéides arsenico-iodées, après avoir été sécrétées par la glande thyroïde, sont en tout temps versées à petites doses dans les lymphatiques et le sang pour y jouer le rôle d'excitant de la vitalité et de la reproduction des

cellules, étant après éliminées par la peau et ses annexes; mais chaque mois son excédent passe dans les menstrues pour être versé au dehors, sauf le cas où la femme ayant conçu, ces nucléines sont utilisées à la constitution du nouvel être qui a besoin de phosphore, d'iode et d'arsenic sous cette forme éminemment plastique.

A la suite de la découverte et de la synthèse du cacodylate de soude, dans lequel l'arsenic se trouve à l'état de composé organique éminemment assimilable, on a fait de nombreuses expériences pour appliquer le traitement arsenical, au cacodylate, pour combattre les affections de la peau et ses annexes, et les désordres du côté des menstrues, surtout quand ces états anormaux avaient pour cause la tuberculose, dans laquelle la déchéance de l'organisme est si considérable.

J'ai vu des résultats merveilleux obtenus par le professeur Dieulafoy, dans le traitement par le cacodylate de soude, de ces tuberculoses qui viennent se greffer, si je puis employer ce mot, sur un poulmon atteint de syphilis. Ce médicament, disait récemment dans une de ses leçons cliniques, l'éminent clinicien de l'Hôtel-Dieu, c'est pour la tuberculose, à peu près ce que l'iodure de mercure est pour la syphilis. Et en effet, avec le traitement alternatif des injections hypodermiques de protoiodure de mercure en suspension dans l'huile, et de cacodylate, il a réussi à faire disparaître les cavernes syphilitiques et autres accidents spécifiques, aussi bien que la tuberculose concomitante.

Il y a très longtemps que les cliniciens ont employé l'iode dans le traitement de la tuberculose, sous la forme d'iodoforme. La chimie biologique est venue démontrer la raison d'être de ce traitement empirique ; mais sous cette forme il est incomplet, puisqu'il lui manque son compagnon inséparable, l'arsenic, pour former les nucléoprotéïdes arsenico-iodées qui elles sont, bien probablement, celles qui éveillent l'activité cellulaire.

Depuis le commencement de mes observations sur cette question, je me suis demandé si il y aurait un rapport entre la tuberculose et l'état de la glande thyroïde et si les nucléoprotéïdes seraient versées dans l'économie en moindre quantité, soit par lésions ou défaut de fonctionnement de la thyroïde, soit par atrophie de cette glande.

Si cela est, pourrait-on pas combattre l'émaciation de l'organisme avec la thyroïdine Baumann, préparée d'après une méthode (1) qui permet d'obtenir l'arsenic en même temps que l'iode dans l'extrait actif de la thyroïde ? Ce sont des recherches que je n'ai pas encore faites en entier et sur lesquelles je n'ose pas encore me prononcer.

Ce sont ces questions que j'ai cherché à résoudre, mais j'ai été obligé à mon grand regret, d'interrompre mes recherches dans ce sens, et j'ai consacré à un autre sujet ma thèse inaugurale.

Je remercie M. le professeur Launois pour tout ce que j'ai appris dans son service à l'hôpital Tenon

(1) Par macération.

J'ai suivi les effets du traitement du cancer par les injections de quinine, que le premier il a employé à Paris ; j'ai vu des malades presque à l'état de cachexie cancéreuse, refaire, petit à petit, leur état général, les ganglions disparaître, l'ulcération se réduire d'abord pour disparaître ensuite et la tumeur se réduire à l'état de noyau fibreux.

Je dois remercier M. le professeur Julien sous la direction duquel j'ai fait mes études pratiques d'anatomie et de physiologie, à Paris, et de qui j'ai reçu de très bons conseils pendant le temps que j'ai travaillé sous sa direction.

Je conserverai un souvenir reconnaissant des leçons de MM. les professeurs Debove, Pouchet, Bouchard et Le Dentu, dont j'ai suivi les cliniques. Je dois remercier encore les professeurs Charrin, au Collège de France ; Roger, Degrez à la Faculté de médecine ; Perrin et Béhal à la Sorbonne, dont j'ai suivi les leçons.

J'exprime ici toute ma reconnaissance à M. le docteur Jolly sous la direction duquel j'ai fait mes travaux pratiques d'anatomie pathologique au laboratoire du professeur Dieulafoy.

M. le professeur Delefosse, rédacteur en chef des *Annales des maladies des organes génito-urinaires*, veuillez bien accepter mes remerciements pour le bienveillant accueil qu'il a bien voulu m'accorder.

Je remercie M. le docteur Robin Massé, chirurgien

à l'hôpital Péan, de l'attention qu'il a bien voulu me témoigner.

Que M. le docteur Loisel, M. le docteur Dujarier, M. le docteur Geoffroy Saint-Hilaire, M. le docteur Lefevre, M. le docteur Thoyer-Rozat, sous la direction desquels j'ai fait mes travaux pratiques, veuillent bien accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.

Contribution à l'étude des Néphrites toxiques aiguës.

Introduction

Les substances toxiques qui sont éventuellement absorbées par notre organisme peuvent être éliminées de façons différentes. D'abord, elles peuvent être détruites. Cette destruction, on le sait bien aujourd'hui, se fait grâce à des phénomènes d'oxydation.

Les travaux d'Armand Gautier, de Jacquet, d'Abelous et Biarnes, de G. Bertrand, de Rey Pailhade, Poehl, Tarchanoff, Senator, Maximowitch, Weljaminoff, Portier, etc., ont montré l'existence de ferments oxydants dans l'organisme. L'oxygène agit ainsi en nous, non seulement comme aliment nécessaire de nos combustions, de nos échanges chimiques, mais aussi comme véritable désinfectant.

Ces oxydations se font-elles dans le sang ou dans les tissus, ou dans les deux également ? ce sont des faits qui ne sont pas encore très bien établis.

En second lieu, les substances toxiques, tout au moins certaines d'entre elles, peuvent voir leurs effets paralysés par des anticorps, des antitoxines, substances dont la nature et le mode d'action sont encore très mystérieux.

Enfin, les substances toxiques peuvent être éliminées. On sait que cette élimination peut déjà se faire par la bile; le foie qui peut arrêter certains poisons, les transformer, les détruire ou les modifier (Schiff et Lautenbach, Roger, Stender, Schmul, Kotliar, etc.), peut aussi les éliminer par la bile. Ce sont là des faits qu'ont montrés les expériences d'Orfila, de Claude Bernard, de Chronszczewski, Heidenhain, Peiper, Mosler, etc.

Mais cette élimination par la bile est une voie, en somme, peu importante, d'autant plus que la bile est excrétée dans le tube digestif même, et pas en dehors, et que par suite, les poisons éliminés par elle peuvent être réabsorbés.

La véritable voie d'élimination des poisons c'est l'urine, c'est la sécrétion urinaire. Depuis que Wohler, Eckard, Mosler, Kramer, Claude Bernard, Seligot, Ossian Henry, Chevalier, Ehlers, Rabuteau, Stokvis, Bing, Mering, etc., ont montré par la voie expérimentale que les substances chimiques, toxiques ou médicamenteuses, pouvaient être éliminées par la voie rénale sans changer d'état chimique, un grand nombre de travaux ont été faits dans ce sens. Ainsi, les sels neutres alcalins, les iodures, bromures, chlorates, nitrates, carbonates passent en partie intacts dans les urines. Il en est de même de beaucoup

de métaux, comme le plomb, le mercure, le fer, le cuivre, le nickel, etc.

On connaissait depuis longtemps la toxicité des extraits urinaires (J.-B. Dumas, A. Gautier, G. Pouchet). On savait que les matières extractives non cristallisables des urines sont toxiques dans certains états. C'est M. Bouchard qui le premier a montré d'une façon définitive que les urines de l'homme sain ou malade injectées à des lapins peuvent faire mourir ces animaux avec les symptômes d'un empoisonnement aigu. Non seulement les urines d'un malade atteint de maladie infectieuse sont toxiques, mais même celles de l'homme à l'état normal. La sécrétion urinaire élimine donc les substances toxiques qui sont produites dans l'organisme à l'état anormal et aussi celles qui sont produites par les désassimilations de l'organisme normal.

Plus tard M. Bouchard, en inoculant à des lapins les urines extraites d'animaux atteints de la maladie pyocyanique de Charrin, réussit à produire chez ces inoculés, l'ensemble des symptômes particuliers à cette maladie.

De la même façon Roux et Yersin ont pu produire des symptômes paralytiques en injectant aux chiens l'urine stérilisée d'un enfant atteint de diphtérie.

Le rein élimine donc, en quantité très notable, d'une part, les matériaux toxiques produits par le fonctionnement normal ou pathologique de nos organes et de nos tissus, et d'autre part les poisons venus du dehors ou

ceux qui, comme certaines toxines microbiennes, ont été formés en nous par des agents venus du dehors.

L'élimination de ces poisons par le rein a depuis longtemps attiré l'attention sur cet organe, et depuis longtemps on a constaté les lésions qu'il peut présenter au cours des empoisonnements aigus ou chroniques. Depuis longtemps même, on avait remarqué l'apparition de l'albuminurie à la suite de l'injection de certaines substances. Bright déjà avait bien vu le fait : « C'est un fait démontré expérimentalement et cliniquement, dit-il, que l'action de certaines substances fortement diurétiques, lorsqu'elle se prolonge, soit qu'il y ait absorption d'une grande quantité de ces substances en peu de temps, soit qu'on les administre même à petites doses pendant longtemps, suffit pour produire dans quelques cas l'albuminurie. Parmi ces substances, les unes sont simplement diurétiques, comme la térébenthine et comme le copahu, le poivre cubebe, le nitrate de potasse ; d'autres ont une action irritante très manifeste, comme la cantharide ; quelques autres, comme l'alcool, sont à la fois diurétiques et irritantes. Parmi les premières, il en est qui ont donné lieu à l'albuminurie passagère, et même, lorsque les sujets étaient cachectiques, à l'albuminurie persistante au dire d'Osborne. »

Plus tard, Bouillaud (1848) traça pour la première fois un tableau extrêmement complet de l'albuminurie cantharidienne. Mais comme il ignorait complètement la structure histologique du rein, il se faisait des idées

absolument erronées sur la lésion qui avait pu produire cette intoxication.

Ce sont surtout les travaux de Ranvier sur l'intoxication phosphorée, de Cornil et Brault sur l'empoisonnement par l'arsenic et le phosphore et la cantharide, d'Ollivier sur l'intoxication par le plomb, qui ont montré le siège et la nature des lésions dans les empoisonnements spontanés et qui ont pu reproduire ces mêmes lésions dans les intoxications expérimentales produites avec les mêmes substances.

Les poisons, en quittant l'organisme par la voie rénale lésent donc la cellule qui a servi à les éliminer. On sait que pendant longtemps, on n'a pas admis que c'est le poison même qui lésait la cellule rénale, mais que c'étaient les matériaux de transformation produits dans les tissus et surtout dans le plasma sanguin sous l'influence de l'intoxication. Cette théorie, qui a été brillamment soutenue autrefois par M. Jaccoud, ne peut plus guère être retenue aujourd'hui et les travaux expérimentaux ne permettent plus d'admettre qu'une seule interprétation : c'est que ce sont les substances toxiques mêmes, le phosphore, l'arsenic, l'alcool, la cantharidine, absorbées, qui lésent la cellule glandulaire.

Plus tard, lorsqu'on reconnut que les microbes étaient la cause des maladies infectieuses, on rechercha, dans les urines et dans le rein, les microorganismes pathogènes et on commença à attribuer les albuminuries constatées au cours de ces maladies à des lésions glandulaires pro-

duites par les microbes éliminés. Il y avait donc des néphrites infectieuses, bactériennes, produites par les microbes, à côté des néphrites toxiques, produites par des poisons.

Mais la question ne tarda pas à se modifier : d'une part on trouvait rarement les microbes dans le rein, d'autre part on découvrait l'existence des toxines microbiennes. Bientôt on put arriver expérimentalement à reproduire l'albuminurie chez les animaux rendus malades au moyen de ces toxines. Ces faits rappelaient l'attention sur les néphrites toxiques ; elles en augmentaient le cadre et y ajoutaient un chapitre du plus haut intérêt. Les intoxications revenaient au premier rang pour expliquer la cause du mal de Bright, et de nouvelles recherches étendirent encore le chapitre des néphrites toxiques. D'une part, on chercha à expliquer par des auto-intoxications les lésions rénales qu'on rencontrait dans certaines maladies produites par des troubles de la nutrition. D'autre part, on réussissait à produire des altérations graves de la cellule rénale par l'inoculation de poisons animaux, de venins, de sérums.

Les intoxications ont été ainsi placées au premier rang de la pathogénie des néphrites.

Mais toutes ces lésions produites par des intoxications si diverses sont-elles comparables ? Peut-on, à leur sujet, parler toujours de néphrites, de mal de Bright ? Toutes ces lésions constituent-elles toujours une néphrite ? Tous ces faits rentrent-ils dans le cadre de la néphrite

toxique, ou existe-il à leur sujet, des distinctions importantes à faire ?

C'est là une question qui intéresse le médecin. Car si au point de vue de la doctrine et de la pathogénie envisagées d'une manière un peu élevée, tous les faits précédents ont la même valeur, et sont intimement unis, au point de vue clinique et pratique, il n'est pas sûr qu'ils aient le même intérêt et la même valeur. Ce qui est important pour le clinicien, ce n'est pas tant de savoir que la plupart des substances toxiques peuvent produire des lésions rénales, c'est de savoir, si dans tel cas clinique, il peut rapporter à telle intoxication la cause de tel mal de Bright et quel en est le pronostic. Ce qu'il est donc intéressant de savoir, c'est la manière différente dont agissent ces empoisonnements, ce sont les conditions de production d'une véritable néphrite toxique.

Nous ne pouvons étudier ici toutes les intoxications touchant le rein. Nous n'étudierons que certains points de la question. Nous éliminerons d'abord toutes les intoxications chroniques, les mieux connues, et dont la néphrite saturnine est le plus bel exemple.

Nous ne retiendrons que les intoxications aiguës. Nous examinerons les modes divers des altérations qu'elles produisent dans le rein et nous chercherons à voir si et comment elles produisent des néphrites toxiques aiguës, et si elles peuvent avoir une influence sur le développement ultérieur du mal de Bright.

Quelles sont donc les altérations aiguës toxiques

rénales qui méritent de rentrer dans le cadre de la néphrite toxique ? Que faut-il entendre par néphrite toxique aiguë ? Quelles sont les conditions de la production d'une néphrite toxique ?

Avant de passer en revue les lésions aiguës causées par les diverses substances toxiques, rappelons en quelques mots ce qu'on sait sur les conditions d'élimination de ces substances par le rein.

On sait que les théories qui ont été mises en cause pour expliquer la sécrétion urinaire peuvent être ramenées à deux : l'une qui considère le rein comme un filtre, c'est celle de Ludwig et de ses élèves ; l'autre qui le considère avant tout comme une glande, c'est la théorie de Bowmann et d'Heidenhain. Ludwig et ses élèves ont montré que la quantité des urines était proportionnelle à la hauteur de la pression artérielle. La sécrétion rénale dépend en effet de la pression vasculaire et surtout de la vitesse du courant sanguin dans les capillaires glandulaires. La théorie de Ludwig est vraie quand elle explique l'origine de l'eau urinaire et d'une partie des substances les plus dialysables, comme les chlorures ; mais elle ne peut pas expliquer la sécrétion rénale, qui est en effet, avant tout, une véritable sécrétion glandulaire. Une grande partie des sels et des substances spéciales de l'urine, (urée, acide urique, etc.) sont sécrétés par l'épithélium des canalicules urinifères, d'où ils sont entraînés par l'eau filtrée au niveau des glomérules.

On connaît l'expérience classique d'Heidenhain : chez

un lapin dont on a sectionné la moelle cervicale on injecte dans les veines de 5 à 20 centimètres cubes d'une solution saturée de sulfindigotate de soude. Après un laps de temps variable, on sacrifie l'animal, on enlève les reins, on injecte les vaisseaux avec de l'alcool ; sur les coupes, on constate la coloration bleue de la substance corticale : le microscope montre que les granulations bleues d'indigo se trouvent dans les cellules des tubes contournés, dans les cellules des branches ascendantes, des anses de Henle et dans la lumière des tubes urinaires. Les capsules de Bowmann ne contiennent pas de pigment.

La manière de voir de Heidenhain a eu sa confirmation dans les travaux de Nussbaum sur la sécrétion rénale chez les batraciens, et dans les synthèses de Bunge et Schmiedeberg, de Schmiedeberg et Hoffmann, de Munck. A côté du rôle de filtre, ou pour mieux dire de dialyseur, joué par le glomérule, il faut placer le rôle de glande joué par les épithéliums des tubes contournés.

Par conséquent, si les substances toxiques les plus dialysables peuvent passer par les glomérules, la plupart sont éliminées par l'activité même de l'épithélium des tubes contournés. Ce qui nous explique, d'une part, que le siège des lésions peut être différent suivant les substances toxiques, et d'autre part, que les lésions portent le plus souvent sur l'épithélium même des tubes contournés.

Sans prétendre à une classification des poisons complète et hors de tout reproche, nous étudierons les effets produits sur le rein par les produits suivants :

1° Poisons exogènes :

Formés par des composés chimiques définis minéraux et organiques;

Formés par des composés non définis, d'origine végétale et animale.

2° Poisons endogènes :

Formés par nos cellules mêmes;

Formés par les agents parasitaires dans l'organisme.

PREMIÈRE PARTIE

Intoxications aiguës d'origine exogène par des produits chimiques définis.

I

Phosphore.

Depuis très longtemps on avait remarqué chez les gens succombant, surtout tardivement, à une intoxication phosphorée, un symptôme tout particulier, l'ictère. Ce symptôme attira tout naturellement l'attention du côté du foie aux autopsies, et dans les anciennes relations des autopsies on trouve notée la dégénérescence graisseuse du foie. Toutefois, ce n'est que très tardivement que le lien entre l'intoxication phosphorée et le foie gras d'une part, et entre le foie gras et l'ictère d'autre part, fut démontré, par les travaux surtout de Brullé, de Van Hauff, Koch, Kohler, Ehrle, Lewin, Fritz, Ranvier, Verliac, Rokitansky, Lancereaux. On vit même (Zeidler, Dassier, Nitsche, Wald, Campana, etc.) que la dégénérescence graisseuse pouvait se rencontrer chez des sujets qui n'avaient pas présenté d'ictère.

L'importance des altérations du foie, l'existence de l'ictère, firent que l'attention, du côté du rein, ne fut attirée que plus tard. Cependant, dans quelques-unes des premières observations, comme une de celles de Brullé, elle était déjà notée; mais c'est surtout Koch, puis Rokitansky, Lancereaux, Ranvier, Cornil et Brault qui ont insisté sur ces lésions.

Ranvier, dans plusieurs travaux successifs, et à propos de deux observations cliniques, décrivit d'une manière complète ces lésions, qu'il put reproduire expérimentalement chez les lapins.

La première observation concerne une femme de 25 ans morte au bout de 77 heures. Voici ce que Ranvier dit des reins : « Les reins, de volume à peu près normal, sont remarquables par leur extrême flaccidité. En détachant les capsules, on enlève, ça et là, des débris de la substance corticale qui a, à sa surface un aspect gris jaunâtre. La surface de section des reins laisse écouler une assez grande quantité de sang. La substance corticale jaune, un peu friable, présente un pointillé rouge très fin. Dans la substance tubuleuse, on remarque une injection assez vive qui se dessine sur un fond gris jaunâtre. La stéatose rénale est moins avancée que dans le foie. Les tubes de la substance corticale sont comblés par des granulations graisseuses. La dégénérescence se montre encore dans la substance médullaire, mais elle est rare, et dans presque tous les tubes, on a retrouvé les cellules épithéliales, les unes parfaitement saines, d'au-

tres contenant de la graisse en quantité variable. L'intégrité des glomérules de Malpighi est complète. On voit même d'une façon très nette le point où s'arrête la transformation des éléments épithéliaux. »

Dans la deuxième observation la mort du malade arrive après cinq jours. Les lésions des reins étaient analogues, à cette différence près que la substance médullaire était entièrement saine et que la substance corticale présentait encore des tubuli tapissés par de l'épithélium normal ; certains tubuli sont graisseux dans une partie de leur étendue et sains dans les autres.

« Les glomérules de Malpighi sont tous intacts ; on peut voir très distinctement leurs cellules épithéliales et les noyaux qu'elles renferment.

« Le point où s'arrête la transformation graisseuse se trouve juste au niveau du collet du glomérule, où elle est limitée par une ligne courbe dont la concavité regarde le tube urinifère. »

Expérimentant aussi chez des lapins, il observait les mêmes lésions.

L'albuminurie n'avait pas encore été notée dans toutes les observations. Cependant, Von Hauff, Koch, Köhler, Frerichs, Lancereaux, Moneret et surtout Ollivier l'avaient signalée. Ranvier la retrouva dans l'urine des animaux qu'il avait mis en expérience.

Ranvier pensa que les cas dans lesquels on peut observer de l'albuminurie étaient liés à l'élimination du phosphore ingéré, tandis que la stéatose rénale pure était

sous la dépendance de l'action générale du phosphore ; action analogue à celle qui produit dans le foie et les muscles la transformation grasseuse.

L'albuminurie n'est jamais très abondante. « Ce fait, dit Brault, est bien en rapport avec les faibles lésions du glomérule constatées dans l'intoxication phosphorée ; il est plus fréquent de voir les urines diminuer de volume jusqu'à leur suppression complète. »

Le phosphore absorbé au niveau de la muqueuse digestive, arrive au foie transporté directement par la veine porte, ce qui explique que les lésions du foie soient plus intenses que celles des reins. Bien qu'on ne connaisse pas encore la genèse des lésions, « il est à présumer, dit Brault, que le phosphore est apporté aux organes à l'état de phosphore pur, ainsi que tend à le prouver, d'une part, la phosphorescence des organes digestifs, et de l'autre, l'état lumineux des urines vues dans l'obscurité. »

La marche des lésions et leur aspect sont les mêmes dans l'empoisonnement expérimental et dans l'empoisonnement spontané. On provoque constamment chez les animaux, lapin, cobaye, grenouille, etc., une dégénérescence grasseuse qui se complète en quelques jours.

Les lésions des reins n'apparaissent ici encore qu'après celles du foie. Chez le cobaye (Cornil et Brault) après 24 heures, on observe déjà nettement les lésions des tubes contournés. Le contenu des cellules est trouble et parsemé de fines granulations grasses. Cet épithélium

est presque complètement détruit au quatrième jour ; il est complètement infiltré de graisse. La mort arrive vers le sixième ou le septième jour. Les lésions des glomérules de Malpighi et des capillaires intertubulaires sont beaucoup moins importantes ; les cellules présentent aussi des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse, moins accentuées.

Ainsi, on observe d'une manière constante, aussi bien dans l'empoisonnement spontané de l'homme que dans l'empoisonnement expérimental chez l'animal, une dégénérescence granulo-graisseuse des épithéliums des tubes contournés, dégénérescence qui respecte à peu près les capillaires et les glomérules.

« Ces lésions sont des types d'altérations nécrobiotiques d'emblée, sans la moindre trace d'inflammation. Il se produit en quelque sorte une sidération organique qui s'étend aux vaisseaux et supprime tout phénomène de diapédèse. (Brault). »

II

Arsenic.

Les lésions rénales qui ont été observées dans l'empoisonnement aigu par l'arsenic ressemblent beaucoup à celles de l'intoxication phosphorée, mais dans des proportions bien moindres.

Chez l'homme, dans l'empoisonnement spontané, il n'existe que fort peu d'autopsies où les lésions soient probantes ; les reins ne présentent aucune lésion appréciable ou bien on les trouve simplement congestionnés. Mais les résultats donnés par l'expérimentation sont plus constants et plus intéressants.

Cornil et Brault ont obtenu la dégénérescence granulo-graisseuse, mais bien moins accentuée qu'avec le phosphore.

Ces auteurs empoisonnaient des cobayes par l'acide arsénieux et ils obtenaient en quelques jours une dégénérescence granulo-graisseuse limitée à quelques tubes urinifères, tandis que les autres restaient sains. Il ne

s'agissait donc là, encore, que d'altérations purement nécrobiotiques. Cependant on a noté quelquefois une congestion rénale intense (Brouardel). Et même dans une expérience, malheureusement unique, Gaucher et Siredey auraient observé des lésions différentes, comparables à celles de la néphrite cantharidienne. Un cobaye absorbe dans une seule dose cinq centigrammes d'arsénie porphyrisé, parfaitement pur, mélangé aux aliments. L'animal meurt trois heures après l'ingestion de la substance toxique. L'examen histologique des reins permet de constater des altérations épithéliales qui ont la plus grande analogie avec la néphrite cantharidienne. On trouvait dans presque tous les tubes contournés et sur les branches ascendantes de Henle, de nombreuses boules protéiques, fibrineuses ou colloïdes, les unes libres au milieu des tubes, les autres confondues avec les cellules épithéliales tuméfiées et desquamées. Il est vrai, dit Gaucher, que les glomérules étaient peu atteints et qu'ils étaient seulement congestionnés. Dans le tissu interstitiel, il n'y avait pas d'autres lésions qu'une légère infiltration de leucocytes disséminés.

III

Mercure.

Les lésions rénales dans l'intoxication mercurielle aiguë peuvent arriver dans des circonstances différentes. Dans un premier ordre de faits, il s'agit d'intoxications aiguës accidentelles par des doses élevées et en particulier par du sublimé. Dans ces cas on observe ordinairement de l'anurie et des lésions de nécrose épithéliale des tubes urinifères, surtout au niveau des tubes contournés.

Dans une observation de Barthélemy d'un cas d'intoxication par le sublimé dans lequel la mort était survenue le même jour, l'examen histologique du rein, pratiqué par M. Cornil, montra les épithéliums du rein tuméfiés, réfringents et gonflés de granulations graisseuses.

On rencontre de plus dans ces intoxications aiguës par le sublimé, des lésions un peu plus particulières. On trouve les canalicules urinifères et surtout les tubes contournés bourrés de concrétions calcaires, formées par

du carbonate de calcium. Cette infiltration calcaire, qui a été rencontrée plus d'une fois aux autopsies pratiquées chez l'homme, a été retrouvée également dans les intoxications expérimentales pratiquées par Salkowski et Prévost. Elle a reçu de Senger l'explication suivante : sous l'influence du sel mercuriel, l'alcalinité du sang diminuerait, il se formerait de l'acide lactique. Celui-ci dissoudrait en partie le carbonate de calcium des os, produirait du lactate de calcium qui dans le sang se transformerait en carbonate et serait éliminé par les reins; si le mercure a déjà altéré l'épithélium glandulaire suffisamment pour entraver la sécrétion urinaire, la chaux s'accumulerait dans les concrétions. Du reste, d'après Wenbenger, ces dépôts calcaires du rein ne seraient pas absolument particuliers aux intoxications mercurielles aiguës, on les trouverait aussi quelquefois à la suite de l'empoisonnement par le bismuth, par le phosphore, par le bichromate de potasse.

Enfin, à côté de cette infiltration, de la tuméfaction trouble et de la dégénérescence graisseuse des épithéliums, on constate dans la substance corticale, de véritables foyers de nécrose où les cellules ont leur protoplasma vitreux, leur noyau ne colore plus. Ces foyers nécrobiotiques peuvent se calcifier secondairement et d'une façon très rapide, en vingt-quatre heures, par exemple.

Les lésions obtenues expérimentalement chez l'animal par intoxications aiguës sont aussi des lésions épithéliales. On trouvera la relation détaillée d'un certain

nombre de ces expériences pratiquées par Siredey et Gaucher dans la thèse de Gaucher. Les animaux (lapins et cobayes) meurent en 24 à 48 heures. L'examen microscopique des reins montre le fait suivant : « Les épithéliums des tubes contournés sont granuleux, fusionnés par leurs bords... ce qui frappe surtout, c'est l'existence dans les tubes d'un très grand nombre de cylindres granuleux, et de quelques rares cylindres colloïdes. Le tissu interstitiel paraît normal ».

Un deuxième ordre de faits, au sujet de l'intoxication mercurielle aiguë, concerne les cas d'intoxication par le traitement mercuriel. On a trouvé dans certains de ces faits l'albuminurie et des lésions rénales à l'autopsie. Mais à ce point de vue, une question se pose. La plupart de ces malades étaient en pleine syphilis secondaire. Or maintenant on connaît bien le néphrite syphilitique diffuse précoce.

Pour toute cette question nous renvoyons aux remarquables leçons cliniques de M. le professeur Dieulafoy. Beaucoup de ces cas de lésions rénales et d'albuminurie attribuées à l'intoxication mercurielle n'étaient peut-être que des altérations imputables à la syphilis. M. Dieulafoy a fait remarquer, en effet, qu'à part les cas d'empoisonnement à très haute dose, le mercure respecte ordinairement le rein, et que dans l'intoxication professionnelle, par exemple, on voit des accidents multiples : stomatites, lésions osseuses, buccales, tremblement, etc., et le rein

reste indemne ; il ne se développe pas de néphrite comme dans l'intoxication saturnine.

Du reste les faits sont quelquefois plus compliqués, comme dans une autopsie très intéressante de M. le professeur Bouchard. Il s'agit d'un homme en pleine syphilis secondaire et atteint, de plus, des symptômes antérieurs les plus manifestes d'intoxication saturnine. Il meurt avec des symptômes d'intoxication mercurielle huit jours après la cessation du traitement. Les reins présentaient des lésions complexes ; ils étaient granuleux, leur substance corticale était atrophiée, signe de lésions anciennes attribuables au saturnisme. Il s'y était surajouté des lésions récentes de tuméfaction, trouble dans certain nombre de tubuli.

Quoi qu'il en soit, l'intoxication aiguë par des doses élevée de sels de mercure, de sublimé principalement, provoque des lésions du rein, qui sont, avant tout, des lésions de nécrose épithéliale.

Toutefois, récemment, Jousset et Lefas ont obtenu, par l'injection de calomel à des lapins, des lésions aiguës un peu différentes au premier abord. Au début il s'agit de congestion simple avec dégénérescence granuleuse des cellules des tubes contournés ; plus tard, apparaissent des lésions glomérulaires évidentes. Ces faits sont très intéressants, mais malheureusement exceptionnels.

Nous n'avons pas à parler ici de la néphrite saturnine spontanée ou expérimentale parce qu'elle succède à une

intoxication chronique ; parfois il existe quelques expériences, comme celles de Gusserow, d'Ollivier, dans lesquelles l'intoxication a été assez rapide pour déterminer la mort dans une vingtaine de jours, avec des lésions épithéliales des reins.

Dans l'intoxication expérimentale aiguë par le cuivre, Filehne a observé des lésions ressemblant à celles qu'on trouve dans l'intoxication arsenicale aiguë : congestion de la substance corticale et dégénérescence graisseuse des épithéliums tubulaires.

IV

Acides et alcalis.

Il existe un assez grand nombre de faits de lésions rénales causées par l'intoxication aiguë par des acides et des alcalis : l'acide sulfurique (Munck et Leyden, Litten, Bamberger, Wagner, Frœnkel et Reiche), l'acide chlorhydrique (Wagner), l'acide nitrique (Wunderlich), l'acide oxalique (Kobert et Küssner, Frankel, Wagner, Gaucher, Ebstein et Nicolaïer), l'ammoniaque (Potain), l'acide chromique (Weigert, Bernasconi), l'acide pyrogallique (Pilliet), etc.

Dans la plupart de ces faits, on a observé de l'hématurie, de l'albuminurie, et des lésions de nécrose des épithéliums, avec ou sans dégénérescence granulo-graisseuse.

Dans l'observation de M. Potain il s'agissait d'un homme de 44 ans qui avait absorbé 100 grammes d'ammoniaque liquide. La mort survint le onzième jour. Voici ce que l'auteur dit de l'état des reins, constaté à

l'autopsie : « Le rein droit est notablement plus volumineux qu'à l'état normal. La capsule est assez épaisse. Son tissu est, surtout à la périphérie, dans un état d'extrême ramollissement, de telle sorte qu'ils s'écrase sous le doigt, presque comme celui de la rate. Tout le tissu ramolli est d'un gris jaune clair..... En examinant ce tissu au microscope, on trouve tous les tubuli vides, ou contenant des cellules si profondément altérées qu'elles sont méconnaissables et sont remplacées presque partout par une matière finement granuleuse d'une teinte jaunâtre assez foncée, mélangée de fines gouttelettes graisseuses. L'acide acétique décolore immédiatement cette matière jaune et lui donne un aspect très pâle en la laissant granuleuse. La substance des pyramides présente beaucoup de tubes vides, et d'autres dans lesquels les cellules encore reconnaissables, sont cependant déjà remplies de fines granulations qui, en général, masquent le noyau ; d'autres, enfin, mais en petit nombre, où les cellules ont complètement disparu, par suite de l'accumulation de la substance granulo-graisseuse. »

Le rein gauche présentait des lésions semblables, mais moins accusées.

Voici ce que M. Gaucher dit des reins d'un cobaye dans l'intoxication aiguë par l'acide oxalique : « On voit des altérations épithéliales profondes. Les cellules des tubes contournés sont granuleuses, en partie désagrégées, la cavité des tubes renferme des masses granuleuses ou d'aspect colloïde. »

Dans l'empoisonnement par les acides forts, comme l'acide sulfurique, Fraenkel et Reiche ont trouvé les épithéliums des tubes contournés atteints de nécrose, de transformation vitreuse avec leurs noyaux non colorables, même lorsque la mort étant très rapide survenait seulement en quelques heures.

On peut rapprocher de ces faits des lésions tout à fait analogues qui ont été observées à la suite de l'ingestion expérimentale de fortes doses de sels de potasse ou de chlorure de sodium (J. Levi).

V

Iode, alcool, etc.

Nous ne pouvons naturellement passer en revue chacune des substances qui peuvent donner lieu à des lésions rénales par intoxication aiguë. Ce n'est, du reste, pas là notre but. Aussi ne ferons-nous que citer quelques-uns des faits.

Il existe quelques faits d'empoisonnement expérimental par l'iode et l'iodoforme. Dans ces cas, on a observé des lésions de dégénérescence granulo-graisseuse (Gaetano Rummo).

Quant à l'alcool, son action est en somme très peu connue. On aurait trouvé la dégénérescence graisseuse dans des autopsies de gens morts en pleine intoxication alcoolique aiguë ; mais ces faits ont été peu étudiés. Ce qui a surtout été en discussion au sujet de l'intoxication par l'alcool, c'est le rôle de cet agent dans la production de certaines néphrites chroniques ou subaiguës, et la question ne semble pas encore très bien résolue

(Bright, Ollivier, Jaccoud, Dickinson, Penzoldt, Glaser, Formad, etc.).

L'anesthésie chloroformique et l'éthérisation peuvent donner lieu à une albuminurie passagère; on a retrouvé chez les animaux intoxiqués par inhalations prolongées, des lésions du rein consistant en dégénérescence granulo-graisseuse et lésions de nécrose des cellules des tubes contournés (Eisendraht).

La fuchsine a été expérimentée par Gaucher et Siredey chez le cobaye, qui ont trouvé dans l'intoxication aiguë, des lésions épithéliales.

Enfin nous pouvons rapprocher de ces faits les accidents et lésions qui ont été constatés à la suite d'applications d'acide pyrogallique, et d'acide crysophanique (Lassar, Unna, Kaposi), de farine de moutarde (Virchow), et de l'absorption d'essences et de balsamiques.

DEUXIÈME PARTIE

Néphrite cantharidienne.

Les lésions des reins causées par la cantharide trouvent leur place toute naturelle à la suite des lésions causées par des substances médicamenteuses définies. En même temps, avec cette substance, on aborde un groupe de poisons plus complexes, moins bien définis, qui, comme nous allons le voir, causent des lésions différentes de celles que nous avons jusqu'ici rappelées.

L'albuminurie aiguë succédant à l'application de larges vésicatoires avait été observée tout d'abord par Bouillaud en 1848. Mais ce sont surtout les expériences sur les animaux (Browicz, Cornil, Aufrecht, Germont, Cornil et Brault, Dunin, etc.), qui ont fait connaître le siège et la nature des lésions histologiques du rein dans cet empoisonnement.

D'après les expériences de Cornil, les lésions initiales, chez le lapin, sont limitées aux glomérules. Les cellules

endothéliales du glomérule sont tuméfiées et décollées par places ; la cavité glomérulaire est remplie d'un exsudat contenant des leucocytes.

Puis, les cellules épithéliales des tubes contournés se tuméfient et deviennent granuleuses... Ces lésions sont donc celles d'une néphrite diffuse aiguë. Dans l'empoisonnement subaigu, Cornil a trouvé des lésions analogues à celles de la néphrite subaiguë des maladies générales chez l'homme... D'autres auteurs ont trouvé des lésions du tissu interstitiel dans ces cas, mais comme le fait remarquer M. Cornil, ce sont là des lésions secondaires qui peuvent se produire dans l'évolution d'une néphrite diffuse.

Ces constatations sont loin de permettre de faire de la néphrite cantharidienne une néphrite « interstitielle ».

Les altérations glomérulaires, puis épithéliales, sont les premières en date. Il existe là avant tout des lésions de glomérulo-néphrite.

TROISIÈME PARTIE

Intoxications aiguës d'origine exogène par les venins et sérums.

A côté des altérations rénales produites par la cantharide, il convient de placer celles qui sont causées par les venins animaux et par les sérums.

Les lésions rénales, observées par l'action des venins des serpents, ont été étudiées par Malassez et par Nowak et obtenues de facons différentes.

Malassez observait le rein des chiens mordus par des serpents (Th. d'Urueta) tandis que Nowak injectait sous la peau des animaux des solutions de venins desséchés. Les cellules épithéliales d'un certain nombre des tubes, dit Malassez, étaient devenues homogènes, réfringentes, comme si elles avaient été touchées par un fixateur énergique. La mort avait été très rapide.

« Il est vraiment curieux, dit l'auteur, de voir des doses de venins évidemment très faibles, produire des lésions si notables et en si peu de temps. Il est intéressant aussi de les trouver si marquées sur certains tubes

et pas ou peu sur d'autres. Or, cette différence d'action ne m'a pas paru pouvoir s'expliquer par des troubles circulatoires portant sur certains départements vasculaires. On ne peut guère admettre non plus qu'elle résulte de ce que le venin ne serait pas mélangé avec le sang d'une façon homogène et se trouverait ainsi agir sur certains points seulement. Il est peut-être plus vraisemblable de supposer qu'elle est due à ce que toutes les différentes régions du rein ne fonctionnent pas simultanément, ou bien à ce que l'élimination du venin ne se fait pas partout de façon égale. »

Les lésions observées par Nowak chez des souris, lapins, cobayes, chiens, à la suite d'inoculations de venin de serpents divers et de scorpions, portaient sur un certain nombre d'organes et en particulier sur le foie et le rein.

Les lésions du rein consistaient en une dégénérescence graisseuse qui n'atteignait jamais un degré aussi développé que dans le foie et se produisait moins vite. Chez les animaux morts une heure après l'envenimation, on ne trouve pas encore de dégénérescence graisseuse; on en trouve déjà un peu dans les tubes contournés quand les animaux meurent au bout de quelques heures. Ces lésions sont cantonnées aux épithéliums des tubes contournés. Cependant, quelquefois, on rencontre aussi des gouttelettes graisseuses dans les cellules endothéliales qui tapissent la capsule de Bowman et le glomérule.

De plus, on trouve dans ces reins des altérations nécro-

biotiques des épithéliums des tubes contournés. Dans les stades où les lésions sont encore peu avancées, le protoplasma est seulement granuleux ; mais on trouve aussi des parties où les cellules qui tapissent les tubes contournés sont si tuméfiées que la lumière de ces tubuli est presque oblitérée.

Si ces altérations sont plus avancées, les cellules sont encore tuméfiées, mais leur protoplasma est non seulement granuleux, il est aussi raréfié par vacuolisation comme dans les cellules hépatiques.

Ces lésions sont, comme la dégénérescence graisseuse, disséminées.

Il existe un exsudat fibrineux dans la capsule de Bowman avec des globules rouges et des cellules endothéliales. « Dans les reins prédominent donc les lésions nécrotiques et les exsudations, la stéatose se produit aussi, mais elle ne se développe pas à un degré aussi élevé que dans le foie. » L'auteur fait remarquer que le venin de serpents ressemble par son action à certaines toxines.

Des lésions rénales ont été observées par l'injection de divers sérums. Sans parler de la question discutée de savoir si l'injection du sérum normal des animaux domestiques peut produire de l'albuminurie, question importante au point de vue de la sérothérapie, nous connaissons des sérums qui ont des propriétés toxiques agissant sur le rein. On sait que Masso a découvert que le sang des murénides était toxique pour beaucoup d'animaux. Dans leurs expériences sur la toxicité du sérum d'anguille,

Camus et Gley ont constaté que l'inoculation intra-veineuse de très petites quantités de ce sérum, détermine chez les animaux de l'hémoglobinurie et l'apparition de cylindres granuleux dans l'urine. Les lésions du rein ont été étudiées chez le lapin et le cobaye par Pettit. Cet auteur a observé, chez des animaux morts à la suite d'injections intra-veineuses de sérum d'anguille, seulement après quelques minutes, des lésions notables des reins, portant surtout sur les tubes contournés et seulement sur certains tubes. Ces lésions consistaient en une dégénérescence claire des cellules épithéliales des tubes contournés et en formation de cylindres.

Dans un certain nombre de glomérules la capsule de Bowman était remplie par un exsudat finement granuleux très abondant.

Le même auteur a expérimenté également le sérum de congre et il a obtenu, de la même façon, des lésions analogues. Ce qui est remarquable dans ces expériences, c'est la rapidité avec laquelle (quelques minutes) pouvaient se produire ces lésions, et, de plus, la systématisation de ces lésions.

Alors que certains tubes sont peu atteints ou même complètement indemnes, d'autres présentent des altérations telles qu'ils sont vraisemblablement incapables de remplir leur rôle physiologique.

QUATRIÈME PARTIE

Intoxications d'origine endogène.

I

Toxines microbiennes.

Les lésions du rein produites par les toxines microbiennes sont des intoxications endogènes. Car c'est en nous-mêmes que les microbes forment ces toxines. Cependant les lésions les plus convaincantes, n'ont pu être obtenues que par la voie expérimentale et on a inoculé ces toxines aux animaux de laboratoire, comme on a inoculé les sérums et les venins.

On sait que les premières recherches bactériologiques avaient attribué aux microbes mêmes, les néphrites des maladies infectieuses. En effet, on avait constaté l'élimination des microbes par les urines. Plus tard, on a vu d'une part, que l'élimination des microbes par les urines était un fait rare, exceptionnel même, au cours des infections aiguës ; d'autre part, Roux et Yersin ont découvert l'existence des toxines, et on a pu reproduire expérimentalement les lésions du rein par l'inoculation des toxines aux animaux.

Nous n'avons nullement la prétention de passer en revue les différentes recherches qui ont été faites à ce sujet. C'est là un chapitre de pathologie qui a pris une importance considérable. Nous désirons seulement examiner quelle est la nature des lésions rénales constatées d'une manière générale, dans ces expériences, de façon à les comparer à celles que nous avons rappelées déjà.

C'est la toxine diphtérique qui certainement a été la plus étudiée. Les expériences de Roux, de Thérèse, d'Enriquez et Hallion et surtout de Claude, ont montré les lésions obtenues par cette toxine dans le rein à différents moments de l'intoxication ; mais ce qui nous intéresse seulement, ce sont les intoxications aiguës.

Or Claude a montré que l'intoxication suraiguë par la toxine diphtérique détermine du côté du rein, chez le cobaye, des lésions variées de glomérulo-néphrite.

Les glomérules sont, en général, gros, dilatés ; leurs anses capillaires sont remplies de sang et quelquefois, surtout dans les intoxications de vingt-quatre à quarante-huit heures, on constate des ruptures des capillaires et des hémorrhagies. Les cellules épithéliales qui recouvrent le bouquet glomérulaire sont gonflées, claires, ou bien desquamées.

Le revêtement épithélial de la capsule paraît résister davantage. La cavité capsulaire contient parfois un exsudat granuleux... « Quant aux tubes contournés, ils sont toujours malades ; tantôt leur épithélium est seulement tuméfié, trouble ; les contours cellulaires restent bien

visibles et le noyau bien coloré ; tantôt les cellules présentent des degrés divers de désintégration protoplasmique : bordure cavitaire déchiquetée, protoplasma granuleux, mal coloré, contenant des gouttelettes grasses parfois, ou semé de vacuoles. »

« Les anses larges de Henle offrent des altérations très analogues. »

Lorsque l'action du poison est de longue durée, alors surviennent des lésions des vaisseaux.

Des résultats du même genre ont été obtenus avec d'autres toxines, toxine du choléra, tuberculine, toxine du staphylocoque, du streptocoque, du colibacille, toxine pyocyanique ; toujours les lésions dans les cas aigus ont été des lésions portant sur les épithéliums et les glomérules : tuméfaction, trouble des épithéliums, exsudats des glomérules. Presque toujours, dans les intoxications de plus longue durée, il y a lésions interstitielles surajoutées.

Il faut rapprocher des lésions obtenues avec les toxines microbiennes celles qui sont produites avec certains poisons végétaux, la ricine et l'abrine, véritables toxines végétales.

Les lésions du rein à la suite d'injection sous-cutanée et intraveineuse de ces substances ont été décrites par divers auteurs.

Voici comment Cruz décrit les lésions rénales obtenues chez le cobaye et le lapin par l'intoxication au moyen de la ricine.

« Les reins sont toujours le siège de très profondes altérations. Les glomérules de Malpighi sont, en général, en assez bon état ; on observe quelquefois la tuméfaction des cellules de la capsule de Bowman, surtout de celles du feuillet pariétal. Les espaces capsulaires sont, en certains cas, distendus par un épanchement sanguin, ou, plus rarement, par un exsudat fibrineux.

« Les capillaires glomérulaires qui sont en général gonflés de sang, sont en certains cas, atteints de dégénérescence hyaline. »

C'est dans les tubes sécréteurs que les lésions sont les plus constantes et les plus prononcées. L'épithélium est, dans les tubuli contorti, extrêmement tuméfié ; ce protoplasma est granuleux, vacuolisé et les noyaux sont le siège d'altérations métachromatiques. L'auteur compare ces lésions, de même que celles produites sur le foie et sur le myocarde, à celles que causent les toxines microbiennes.

II

Auto-intoxications.

On sait bien aujourd'hui que les poisons qui peuvent se former dans notre organisme ne sont pas seulement élaborés par des microbes pathogènes. Il y a déjà longtemps qu'on sait que certains matériaux de désassimilation, toxiques, peuvent être retenus anormalement dans l'organisme et causer des accidents d'intoxication, et depuis longtemps on a supposé aussi que l'élimination de ces substances peut causer une irritation du rein et même une véritable néphrite. Ce sont surtout les travaux de Vulpian, Bouchard, Gaucher, Labadie-Lagrave, Roger, etc., qui ont attiré l'attention sur ces faits. Mais, ici encore, nous retiendrons surtout l'action des auto-intoxications aiguës ou rapides.

On connaît les lésions chroniques du rein goutteux. On a cherché à reproduire ces lésions expérimentalement en injectant à des animaux l'acide urique, les urates, urate de soude, urate d'ammoniaque.

Dans certaines expériences, on a pu obtenir des lésions du rein, mais il s'agit là en général d'intoxications à marche relativement lente.

Les lésions du rein observées chez les diabétiques sont des lésions d'ordre chronique. On les a attribuées à l'élimination de certains produits comme l'acétone, et de fait on a pu provoquer des lésions rénales par l'intoxication au moyen de l'acétone (Romme, Boix), mais là encore il s'agit de lésions rénales obtenues à la longue. On les a observées aussi dans l'intoxication acide et Goujet a obtenu d'une manière très rapide des lésions rénales par l'injection d'acide lactique; mais ces derniers faits se rapprochent de ceux que nous avons étudiés à propos des intoxications par des substances définies.

Les faits se rapportant aux auto-intoxications des gastro-entérites aiguës ont porté à expérimenter avec les acides de fermentation (lactique, acétique, butyrique, etc.) et avec la peptone, et des lésions aiguës ont été obtenues avec la peptone par Goujet, lésions de congestion avec de la nécrose des épithéliums des tubes contournés.

Les lésions aiguës du rein observées dans l'ictère se rapprochent plus de notre sujet. On a réussi à les produire par la ligature du cholédoque et d'une manière assez rapide (Alonzo, Salvioli, Frerichs, Vulpian, Parrot, Goujet, etc.). Elles portent surtout sur l'épithélium des tubes contournés. Mais ces lésions sont-elles dues aux sels biliaires ou à la bilirubine ? Goujet a obtenu des

lésions presque insignifiantes avec la bilirubine, tandis que les sels biliaires ont donné entre les mains de Werner des lésions épithéliales très nettes.

C'est de la même façon, par auto-intoxication, qu'on a cherché à interpréter certaines lésions rénales observées au cours des maladies hépatiques. On s'est dit que le foie, qui normalement transforme certains poisons, ne jouant plus qu'insuffisamment son rôle, obligerait le rein à éliminer plus de poisons. C'est la manière de voir brillamment soutenue par Hanot. Aussi a-t-on cherché à produire expérimentalement des lésions rénales en injectant à des animaux les produits mêmes qui sont anormaux ou en excès dans les urines des hépatiques : ammoniacque, acides gras volatiles, acides sulfo-conjugués, acide urique, acide lactique, peptones, cholestérine, urobiline, graisse ; on a vu que la plupart des principes normaux qui s'éliminent par l'urine, au cours des affections graves du foie, sont toxiques pour les reins et produisent, surtout la leucine, la tyrosine et la taurine, des lésions analogues à celles de la rétention biliaire.

Enfin il nous reste à rappeler les lésions obtenues par la suppression des fonctions de la peau chez les animaux enduits de vernis. Là encore il s'agissait d'auto-intoxications agissant sur les reins par la suppression de l'élimination des substances normalement excrétées par la peau, comme la leucine, la tyrosine, l'ammoniacque, les acides carbonique, formique, acétique, etc.

C'est à la même cause qu'on peut rapporter les lésions

rénales observées à la suite des brûlures étendues (Ponfich, Bartels, Lancereaux). Frérichs, Ponfick, Frankel, trouvent des lésions portant surtout sur les épithéliums, et l'interprétation de ces faits par l'auto-intoxication a reçu sa confirmation des travaux de Lustgarten, Quinquaud, Kianicine, qui ont décelé dans les organes des animaux brûlés, des matériaux toxiques tout spéciaux.

Aussi cette interprétation a-t-elle été étendue par d'autres auteurs aux néphrites produites par le froid ; mais c'est là encore une hypothèse qui du reste ne pourrait s'appliquer à tous les faits, car nous savons bien maintenant que dans les inflammations a frigore, les troubles vaso-moteurs d'une part, amenant la congestion, et d'autre part, l'amoindrissement de la résistance du terrain, rendent l'infection plus facile.

RÉSUMÉ

Résumons maintenant les faits que nous avons observés.

Avec les intoxications aiguës par les produits chimiques définis, phosphore, arsenic, mercure, acides, alcalis, ce qu'on obtient, ce sont des lésions de nécrose, de dégénérescence graisseuse rapide portant sur l'épithélium des tubes contournés, le glomérule étant à peu près respecté.

Avec la cantharide, avec les toxines, les venins, les sérums, on obtient des lésions plus diffuses, de glomérulo-néphrite rappelant beaucoup celles des maladies infectieuses spontanées et qui sont surtout typiques et accentuées avec la cantharide.

Il y a donc là deux sortes de faits bien distincts. Tous deux constituent-ils réellement des néphrites toxiques au vrai sens du mot ? Il ne le semble pas. En effet, si l'on entend, comme autrefois, par inflammation, l'ensemble des lésions produites dans un tissu ou un organe

par des irritations de diverses causes, alors évidemment on peut parler pour ces différents faits, d'inflammation aiguë et de néphrites aiguës toxiques. Mais nous attachons aujourd'hui au terme d'inflammation des idées plus précises. Nous la considérons comme un phénomène de défense, comme une réaction secondaire de l'organisme répondant à l'irritation et cherchant à se protéger. Cette conception a d'abord été entendue d'une façon étroite, au point de vue seul de phagocytose. Maintenant, on s'est aperçu qu'elle méritait plus d'extension. Or, toutes les lésions secondaires à une irritation ne rentrent pas dans ces cas. Quand un caustique détruit une partie d'un tissu, ce phénomène de nécrose n'est point du tout de l'inflammation, mais secondairement, au pourtour de l'eschare, on voit une zone de congestion, l'eschare se fond, les leucocytes arrivent, aident à son élimination ; puis les bords et le fond bourgeonnent et tendent à réparer activement la perte de substance. Voilà le phénomène inflammatoire.

Les lésions de nécrose des épithéliums produites par certains poisons ne constituent donc pas à proprement parler des lésions inflammatoires.

Des différents faits que nous avons rapportés, voici ce qui semble se dégager sur la question de la pathogénie des néphrites toxiques.

De véritables néphrites toxiques peuvent se produire :

1° Dans les intoxications lentes par petites doses, au

moyen de produits chimiques définis. Les intoxications massives par ces produits causent des lésions aiguës qui ne constituent pas, à proprement parler, des néphrites.

2° A la suite des intoxications aiguës par des produits chimiques définis, si l'intoxication n'a pas été trop considérable pour entraîner la mort et a permis une réaction secondaire de l'organisme.

Dans ces deux ordres de faits il s'agit de néphrites toxiques chroniques.

3° Dans les intoxications aiguës par des substances animales ou végétales complexes, toxines, cantharide, venins, sérums, etc., qui agissent d'une façon aiguë, mais moins brutale et causent plutôt une véritable réaction inflammatoire qu'une nécrose, qu'une mortification des éléments.

CONCLUSIONS

1° Les lésions de nécrose et de dégénérescence granulo-graisseuse aiguës du rein produites par les intoxications phosphorée, arsenicale, mercurielle, par les acides, alcalis et en général les produits chimiques définis à action toxique intense, ne constituent pas, à proprement parler des néphrites toxiques aiguës.

2° Les lésions rénales causées par la cantharide et par les substances toxiques complexes ou de constitution chimique compliquée, venins, sérums, toxines microbiennes et végétales, sont des lésions diffuses qui se rapprochent de celles des néphrites aiguës ou subaiguës des maladies infectieuses, et rentrent, d'une manière générale dans le cadre des néphrites toxiques aiguës.

Vu : LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
DIEULAFOY.

Vu LE DOYEN,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :

LE VICE-RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
GRÉARD.



BIBLIOGRAPHIE

- AMBROSIUS. — *Virchow's Archiv.*, cxxxviii, suppl. Bd., p. 197.
- BERKLEY (H.-J.). — Experimental lesions produced by the action of ricin on the cortical nerve cell. of the Guinea pig's and rabbit's brain ; the effect of acute ricin poisoning (*Medical record*, New-York. march 7, 1896).
- BOUCHARD (Ch.) — Albuminurie dans le cours d'un empoisonnement mercuriel aigu. (*S. de biologie*, 7 et 14 juin 1873. *Gaz. méd.*, 1873, p. 345 et 555.)
- BOUCHARD. — *Pathogénie de l'albuminurie*, 1892.
- BOUILLAUD. — De l'albuminurie cantharidienne. *Rev. méd. chir. de Paris*, 1848.
- BOUTIN. — Lésions du foie et du rein dans l'intoxication tétanique. *Th.*, Toulouse, 1894.
- A. BRAULT. — Notes sur les lésions du rein dans l'albuminurie diphtéritique. *Journal d'anatomie*, 1880.
- Contribution à l'étude des néphrites, *Th.*, Paris, 1881.
- *Des formes anatomo-pathologiques du mal de Bright.*
- Article « maladies des reins » in *Traité de médecine de Charcot et Bouchard.*
- L. BRAULT. — De l'empoisonnement aigu par le phosphore. *Th.*, 1863.
- A. CALMETTE. — *Le venin des serpents*, Paris, 1896.
- A. CALMETTE et A. DÉLEARDE. — Sur les toxines microbiennes. *Annales Pasteur*, 1896, t. vi.

CARRIÈRE. — *Archives de médecine expérimentale*, janvier 1897.

A. CHARRIN. — Le rein, l'urine et l'organisme, in *Traité de Pathologie générale de Bouchard*.

CHARRIN. — *Les poisons de l'organisme*.

CHAUFFARD. — *Bull. méd.*, nov. 1892.

— Pathologie spéciale des reins, in *Traité de médecine et de thérapeutique de Brouardel et Gilbert*.

H. CLAUDE. — Essai sur les lésions du foie et des reins déterminées par certaines toxines. *Th.*, Paris, 1897.

CORNIL et BRAULT. — Recherches histologiques relatives à l'état du foie, du rein et du poumon dans l'empoisonnement par le phosphore et l'arsenic. *Journal de l'anatomie*, 1882.

— De l'inflammation des glomérules dans les néphrites albumineuses. *Journal de l'anatomie*, 1883.

— *Etudes sur la pathologie du rein*. Paris, 1884.

CORNIL. — Lésions anatomiques du rein dans l'albuminurie. *Th.*, Paris, 1861.

— Des différentes espèces de néphrites. *Th. d'agrégation*, 1869.

— Etat des cellules du rein dans l'albuminurie. *Journal de l'anatomie*, 1879.

— Recherches histologiques sur l'action toxique de la cantharidine. *Journal de l'anatomie*, 1880.

COFFIN. — Etude sur le rein des tuberculeux. *Th.*, Paris, 1890.

G. CRUZ. — Les altérations histologiques dans l'empoisonnement par la ricine. *Archives de méd. exp.*, 1899, p. 238.

DAUNIC. — Le rein des tuberculeux. *Th.*, Toulouse, 1893.

P. DELAUNAY. — Contribution à l'étude de l'intoxication par le sublimé. *Th.*, Paris, 1893.

DICKINSON. — Alcohol as a cause of renal Disease. *Brit. med. Journal*, 1872.

DIEULAFOY. — *Manuel de pathologie interne*, Paris, 1901.

- Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, 1898. Toxicité de l'appendicite, 17^e leçon.
- DUMAS. — Observations de néphrite-toxique. *Loire médicale*, 1888.
- EBSTEIN et NICOLAÏER. — *Virchow's Archiv.*, 1897, p. 366.
- EHRlich. — Experimentelle untersuchungen über immunität.
I. Ueber Ricin. II. Ueber Abrin. *Deutsch. med. Woch.*, 1891 (972-1218).
- ENRIQUEZ et HALLION. — *Soc. de biologie*, octobre 1891, p. 776.
- ENRIQUEZ. — *Th.*, Paris, 1892.
- E. FABRE. — De la dégénérescence graisseuse dans l'empoisonnement aigu par le phosphore. *Th.*, 1861.
- S. FLEXNER. — The histological changes produced by ricin and abrin intoxications. *New-York*, march., 1897.
- W. FILERNE. — *Deutsch. med. Woch.*, 1897, p. 297.
- FORMAD. — *Semaine médicale*, 1886, p. 462.
- A. FRANKEL. — *Zeitschrift f. klin. medicin*, II, p. 664.
- E. FRANKEL. — *Virchow's Archiv.*, CXXXIX, p. 254.
- FRANKEL et F. REICHE. — *Virchow's Archiv.*, CXXXI, p. 141.
- FRASSI. — *Clinica medica*, 1901, nos 3, 5, 6.
- H. FRENKEL. — *Les fonctions rénales*.
- E. GAUCHER. — *Pathogénie des néphrites*. Paris, 1886.
- GAUCHER. — Néphrites d'auto-intoxication, *Revue de médecine*, nov. 1888.
- A. GAUTIER. — *Les tortues microbiennes et animales*, Paris, 1896.
- GEHARD. — Ueber sublimatintoxikation. *Zeitschrift f. Geburt u. Gyn.*, 1891.
- GLASER. — *Deutsch. med. Woch.*, 1891, n° 13.
- GRANCHER et MARTIN. — *Congrès de la tuberculose*, 1897.
- GOLDMAN. — *Wiener Klin. Woch.*, 21 mars 1901.
- A. GOUJET. — De l'influence des maladies du foie sur l'état des reins. *Th.*, Paris, 1895.

- Du rôle de l'auto-intoxication dans la pathogénie des néphrites. *Gazette des hôpitaux*, 1895, nos 139 et 142.
- HUCHARD. — L'albuminurie des morphinomanes. *Soc. méd. des hôpitaux*, 1890.
- JACCOUD. — Article Albuminurie, in *Dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques*.
- Des conditions pathogéniques de l'albuminurie, *Th.*, Paris, 1860.
- JOUSSET et LEFAS. — Sur quelques lésions produites dans l'intoxication expérimentale par le calomel. *Archives générales de médecine*. Février 1901. p. 173.
- KOBERT. — *Lehrbuch der Intoxicationen*. Stuttgart.
- KRAUSE. — *Deutsch. med. Woch.*, 21 février 1901.
- KRAWKOW. — *Archives de médecine expérimentale*, 1896, n° 2.
- LABADIE LAGRAVE. — *Pathogénie et traitement des néphrites et du mal de Bright*.
- LANCÉREUX. — Etude sur la dégénérescence graisseuse des éléments actifs du foie, des reins et des muscles de la vie animale dans l'empoisonnement par le phosphore, *Union médicale*, 1863.
- Des néphrites toxiques. *Sem. méd.*, 1892.
- *Société de biologie*, 7 mars 1863.
- LÉCORCHÉ et TALAMON. — *Traité de l'albuminurie*, p. 132.
- LEGRAND. — Intoxication mortelle par le sublimé. *Ann. de gyn. et d'obstétrique*, 1889, t. xxxi, p. 410.
- LEWIN. — Etude sur l'empoisonnement par le phosphore. *Virchow's Archiv.*, 2^e série, t. 1^{er}.
- P. LORAIN. — De l'albuminurie, *Th. d'agrégation*, 1860, p. 85.
- MALASSEZ. — *Société de biologie*, 19 mars 1898.
- MANNKOPFF. — Beitrag zur Lehre van der phosphorvergiftung. *Wien. med. Wochensch.*, 1863.
- MANMANN. — Zur Ätiologie des morbus Brighti acutus. *Centralblatt f. klin. med.*, 1888.
- MOREL. — Contribution à l'étude de la diphtérie. *Th.*, Paris, 1891.

- MUHLIG. — *Münch. med. Woch.* 9 avril 1901.
- NICOLAS. — Néphrite cantharidienne. *Th.*, Paris, 1881.
- J. NOWAK. — Etude expérimentale des altérations histologiques produites dans l'organisme par le venin des serpents venimeux et des scorpions. *Annales Pasteur*, 1898, p. 369.
- OLLIVIER. — Essais sur les albuminuries produites par l'élimination des substances toxiques. *Th.*, Paris, 1863.
- A. F. ORFILA. — De l'élimination des poisons, *Th.*, Paris, 1852.
- PENTZOLDT. — *Verhandl. des II. Congresses f. innere medicin. Wiesbaden*, 1863, p. 226.
- A. PETTIT. — *Société de Biologie*, (19 mars 1898 et 22 février 1901).
- A. PETTIT. — Altérations rénales consécutives à l'injection de sérum d'anguille et de congre. *Archives internationales de Pharmacodynamie*, 1901.
- PILLIET. — *Société de Biologie*, 1893.
- A. PISSAVY. — Contribution à l'étude des néphrites consécutive à la tuberculose. *Th.*, Paris, 1898.
- POTAIN. — Empoisonnement par l'ammoniaque liquide. *Union médicale*, 1862, XIII, p. 119.
- E. FRITZ, L. RANVIER, et J. VERLIAC. — De la stéatose dans l'empoisonnement par le phosphore. *Archives générales de médecine*, 1863, juillet.
- L. RANVIER. — Des altérations des reins dans l'empoisonnement aigu par le phosphore. *Journal de l'anatomie*, mars, 1867.
- Recherches expérimentales au sujet de l'action du phosphore sur les tissus vivants. *C. R. et mémoires de la Société de biologie*, 1866.
- RABUTEAU et BOURGOIN. — *Traité de toxicologie*.
- RINDSKOPF. — *Deutsch. med. Woch.*, 1893, n° 40.
- ROKITANSKY. — *Wochensblatt des Zeitschrift der K.K. Gesellschaft der Aerzte in Wien*, 12 novembre 1862.
- *Zeitschrift der K. K. Gesellschaft der Aerzte zu Wien*, 1859, n° 32.

H. ROGER. — Les intoxications. in *Traité de Pathologie générale de Bouchard*.

ROUX et YERSIN. — *Annales Pasteur*, 1886.

SAIKOWSKY. — *Virchow Archiv*, 1865, p. 73.

SENGER. — *Berlin. Klin. Woch.*, 1888, n^{es} 22-24.

SOUZA LIMA. — *Tratado de toxilogia*, Rio-de Janeiro, 1890.

STERN. — *Deutsch. med. Woch.*, 1894, n^o 10.

STICH. — *Münch. med. Woch.*, 12 mars 1901.

TARDIEU. — Leçons sur l'empoisonnement par le phosphore.
Gaz. des hôpitaux, 1864.

THÉRÈSE. — *Th.*, Paris, 1893.

URUETA. — *Th.*, Paris, 1884.

VIGNEROT. — Sur l'étiologie générale des néphrites. *Archives générales de médecine*, octobre 1892.

VIRCHOW. — Action de la lymphe de Koch sur les organes internes des tuberculeux. *Bulletin médical*, 14 et 21 janvier 1891.

WUNDERLICH. — *Beitrag zur Klin. Chirurgie*, xi, 1894.

— Eigenthümliche Folgen einer Salpetersäure Vergiftung.
Arch. der Heilkunde, 1863.

ZINN. — Sur une intoxication mortelle par le vert de Schweinfurth. *Soc. de méd. int. de Berlin*, in *Deutsch Woch.*, 7 mars 1901.



BUZANÇAIS (INDRE). IMPRIMERIE F. DEVERDUN
